

Deltagerinformation

Titel: Kvinder I Sund Overgang (KISO) – *Hvorledes påvirker overgangsalderen det kardiovaskulære system, kan de bagvedliggende mekanismer kortlægges?*

Vi henvender os til dig for at spørge, om du vil deltage i et tværvideenskabeligt forskningsprojekt, der undersøger hvilken påvirkning daglig fysisk aktivitet har på de forandringer der sker gennem overgangsalderen hos kvinder. Forskningsprojektet sætter blandt andet fokus på forandringer i kvinders hjertekarsystem. Herunder beskrives det fysiologiske forskningsprojekt, og hvad det vil betyde for dig, hvis du vælger at deltage. Studiet udføres på Institut for Idræt og Ernæring på Københavns Universitet af forsøgsansvarlige lektor Lasse Gliemann og koordinator Ph.D. studerende Andrea Tamariz-Ellemann. Udover det fysiologiske forskningsprojekt kan du forvente at modtage et elektronisk spørgeskema samt blive inviteret til at deltage i fokusgruppe og individuelle interviews for at forstå, hvordan kvinder oplever overgangsalderen. Den samfundsvidenskabelige undersøgelse ledes af adjunkt Maria Hybholt.

Før du beslutter, om du vil deltage i studiet, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøgsdelen går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt. Du kan hente generel information om deltagelse i videnskabelige forsøg i folderen "Før du beslutter dig".

Du vil blive inviteret til en indledende samtale om selve forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål, du har om forsøget. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen. Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst, og uden at give en grund, trække dit samtykke tilbage.

Formål med studiet

Overgangsalderen og tiden herefter påvirker hjertets, hjernens og kredsløbets sundhed i en negativ retning. Fysisk aktivitet har omvendt en positiv indflydelse på hjertekarsundheden. Formålet med nærværende studiet er derfor at etablere viden om, hvordan overgangsalderen og årene herefter påvirker kvinders sundhedstilstand samt at belyse hvordan netop en fysisk aktiv livsstil kan lede til en mere positiv udvikling. Studiet vil skabe ny vigtig viden omkring fysiologiske forandringer ved overgangsalderen, som vil have stor relevans videnskabeligt såvel som for alle kvinder, der trods individuelle forskelle før eller siden vil møde denne fase i livet. For at undersøge dette vil vi måle blodkarfunktionen i kredsløbet, til hjernen og til hjertet

på 200 kvinder kort før overgangsalderen samt 12 mdr., 36 mdr., 5 år, 10 år og 20 år efter sidste blødning (klinisk overgangsalder/menopause). Ved samme testtidspunkter udfyldes et elektronisk spørgeskema samt udføres fokusgrupper og individuelle interviews med udvalgte kvinder for at forstå personlige erfaringer og oplevelser gennem overgangsalderen.

For at undersøge blodkarfunktionen vil vi gennemgå forskellige typer af analyser. Vi ønsker, at alle de inkluderede forsøgspersoner deltager i en basispakke af analyser som består af to forsøgsg dage, mens du som forsøgsperson kan tilvælge en eller flere ekstra forsøgsg dage, som kan have tre forskellige fokuspunkter.

Basispakken fokuserer på kredsløbssundheden generelt, og her vil vi måle din kropssammensætning, blodets evne til at koagulere (klumpe sammen), funktionen af dine blodårer i armen samt undersøge hjertet ved brug af ultralydsscanning. Derudover vil du som forsøgsperson skulle gennemgå fysiske test for at bestemme din kondition, samt få udtaget en muskelbiopsi fra lårmusklen.

Den tredje **tilvalgsdag** kan enten fokusere på funktionaliteten af dine muskler eller på hvor godt dine blodårer i hjertet eller i hjernen fungerer. For at måle funktionaliteten af musklerne vil du gennemgå en dag med flere forskellige styrke test. For at undersøge dine blodårers funktion i hjertet vil du gennemgå en dag med en såkaldt CT-scanning af dit hjerte i hvile. For at undersøge blodkarfunktionen til hjernen vil vi scanne din hjerne i en såkaldt magnetisk resonans scanner (fMRI) som kan måle blodgennemstrømningen regionalt i hjernen, både i hvile og mens du skal løse mentale opgaver som aktiverer specifikke områder i din hjerne.

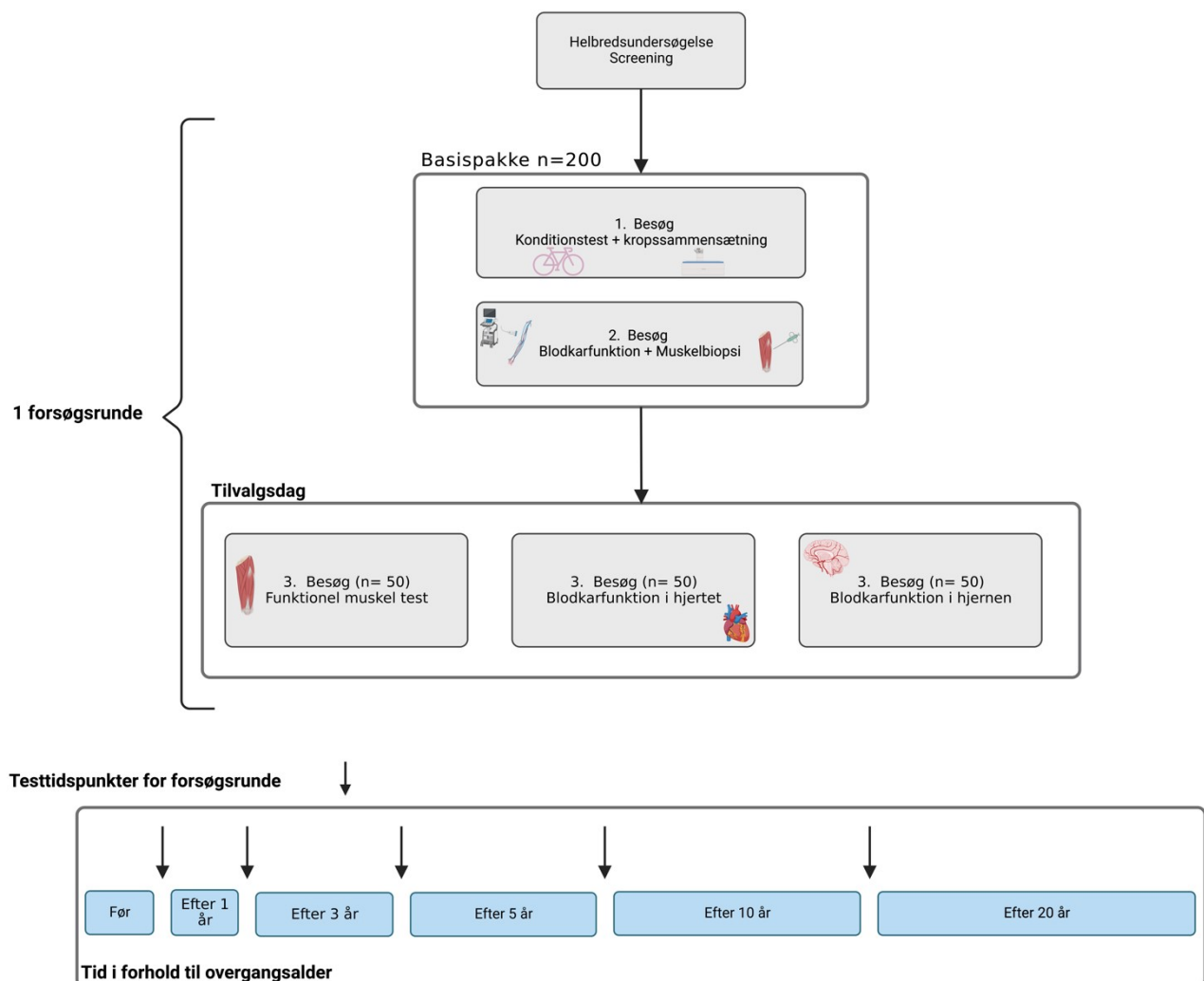
Basispakken og den potentiel ekstra forsøgsg dag udgør en forsøgsg runde, som vi vil gennemføre kort før du går i overgangsalderen, og 12 mdr., 36 mdr., 5 år, 10 år og 20 år efter den sidste blødning, således at vi kan studere forandringer i dit hjertekarsystem hen over overgangsalderen og i årene efter. Vi vil kort før næste runde af forsøg tage kontakt til dig igen og høre om du fortsat ønsker at komme ind forbi til en ny forsøgsg runde, således at du til hver en tid kan frabede dig at være med alle 20 år. Se figur 1 for skematisk gennemgang.

For at kunne beskrive nogle af de bagvedliggende mekanismer af de forandringer vi kommer til at måle hen over overgangsalderen, udtager vi også blodprøver, urinprøver og muskelprøve ved forsøgsg dagene.

Plan for forsøgsg dage

Du skal møde ind på Institut for Idræt og Ernæring på Københavns Universitet (Universitetsparken 13, 2100 Kbh Ø) til en helbredsundersøgelse og 2 forsøgsg dage i basispakken ved hver tidsnedslag af forsøgsg runder altså henholdsvis kort før overgangsalderen (præ), 12 mdr., 36 mdr., 5 år, 10 år og 20 år efter sidste blødning.

I alt altså 18 gange over ca. 20 år. Tilvælger du en ekstra tredje forsøgsgang, vil du skulle komme ind i alt 24 gange, hvoraf 6 af gangene vil kunne være på enten Hjertemedicinsk afdeling på Rigshospitalet eller Danish Research Center for Magnetic Resonans (DRCMR) på Hvidovre Hospital. Derudover forventes det, at du udfylder et elektronisk spørgeskema omkring samme testtidspunkter, når det passer dig. Udvalgte kvinder inviteres endvidere til at deltage i fokusgrupper eller individuelle interviews i forlængelse af forsøgsgangene. Forud for hver forsøgsrunde vil vi kontakte dig igen for at høre om du forsat ønsker at være en del af forsøget, og du binder dig således ikke til at skulle deltage i alle forsøgsrunder og du kan til en hver tid trække dig fra forsøget.



Figur 1 - Forsøgsdesign og testtidspunkter. Oversigt over forsøgsdesign. Grå bokse indikerer forsøgsgange, herunder basispakke, samt eventuelle tilvalgsdage. En såkaldt forsøgsrunde. Forsøgsrunden gennemføres før overgangsalderen (PRÆ), samt i årene efter klinisk overgangsalder (1 år, 3 år, 5 år, 10 år og 20 år).

Helbredsundersøgelse:

I forbindelse med helbredsundersøgelsen klarlægges din almene helbredstilstand i samarbejde med en læge. Der foretages et 12-punkts hvile EKG, måles hvileblodtryk og puls og efterfølgende udtages en blodprøve fra albuebøjningen til screening for blodfedtprofil, blodsukkerprofil, blodmangel, infektion, nyre-, leverfunktion og kønshormoner. Derudover vil vi forsøge at kortlægge din menstruationscyklus med henblik på estimering af tid til menopause. For bedre at kunne estimere tid til menopausen vil du blive adspurgt om du ønsker at få foretaget en vaginal ultralydsscanning, hvor antallet af follikler i æggestokkene bestemmes, for at vurdere ægreserven.

Bestemmelse af fysisk aktivitetsniveau

Forinden de eksperimentelle forsøgsdage, vil du blive adspurgt om at bære et accelerometer (ala et pulsur, som måler bevægelse), hen over en repræsentativ periode på 7 dage, for yderligere at bestemme hvorledes dit daglige fysiske aktivitetsniveau er.

Basispakke

Besøg 1: kropssammensætning og konditionstest (4 timer)

Du ankommer, fastende fra kl. 20 aftenen før, til laboratoriet på Institut for Ernæring og Idræt om morgenen og har afstået fra at indtage koffein og alkohol samt at have dyrket fysisk aktivitet 24h før ankomst. Herefter vil vi bede dig om at afgive en midt-stråle urinprøve, hvor vi kan screene for nyrefunktion, proteinindhold samt undersøge foreslåede biomarkører for hjertekarsundheden (micro-RNA). Herefter bestemmes din kropssammensætning af muskel-, fedt- og knoglevæv ved hjælp af en Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scanning. Efterfølgende udtager vi en blodprøve fra din albuebøjning til måling af dit blods evne til at koagulere (klumpe sammen) og dermed danne blodpropper. Efter et let måltid, estimeres din maksimale iltoptagelse med Seismofit® (et lille apparat som placeres på brystkassen og estimerer din maksimale kondition i hvile), hvorefter der udføres to konditionstest på cykel med måling af ind- og udåndingsluftens indhold af ilt for bestemmelse af den maksimale fedtforbrænding efterfulgt af maksimal iltoptagelse (kondition). Umiddelbart efter bestemmelse af den maksimale iltoptagelse udtages på ny en blodprøve fra din albuebøjning til måling af blodets evne til at koagulere (klumpe sammen) og danne blodpropper.

Besøg 2: Karfunktion og Muskelbiopsi (5 timer)

Du ankommer til laboratoriet på Institut for Ernæring og Idræt om morgenen og har afstået fra at indtage koffein og alkohol samt at have dyrket fysisk aktivitet 24h før ankomst. Herefter får du udtaget en muskelbiopsi fra lårmusklen under lokalbedøvelse. Efter lokalbedøvelse udføres et ca. 1 cm bredt snit, hvorigennem en biopsinål kan indføres og skære ca. 150 mg muskelvæv ud. Muskelvævet fryses ned umiddelbart efter, til senere analyser. Bl.a. måler vi niveauer af forskellige proteiner som relaterer sig til hjerte-karsundheden, samt måler genetisk materiale, såkaldt microRNA, som potentielt kan bruges som biomarkører. Herefter gennemføres en ekkokardiografi af hjertet, som er en ultralydsscanning (lig den der bruges til gravide) af dit hjerte, både mens du hviler, samt mens du cykler i let tempo i en halvt liggende stilling. Den lette cykling mens vi scanner dit hjerte, vil give et let stress på hjertet, som dermed giver et yderligere indblik i dit hjertes funktion. Denne undersøgelse efterfølges af en måling af diameteren på din halsarterie (carotide arterie), også ved brug af ultralyd.

Efterfølgende anlægges der to katetre (to små bøjelige plastikrør) i henholdsvis arterien og venen i din overarm. Gennem disse kan vi måle dit blodtryk, udtage blodprøver samt indgive nogle stoffer som bruges til at teste dine blodårers evne til at reagere på stimuli og hvorved vi kan bestemme hvor sunde dine blodkar er. Blodgennemstrømningen i armen måles herefter via ultralydsscanning, i hvile, før og efter 5 minutters okklusion (afklemning) af blodgennemstrømningen til underarmen ved en trykmanchet (såkaldt flowmedieret vasodilation) samt under indgivelse af tre blodkarudvidende og -samentrækkende stoffer.

Henholdsvis Acetylkolin ($1-200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ armmasse} \cdot \text{min}^{-1}$), til bestemmelse af den vaskulære funktion. Acetylkolin medfører karudvidelse ved stimulering af karudvidende stoffer i blodkarrets endothelceller.

Epoprostenol ($25-100 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ armmasse} \cdot \text{min}^{-1}$), til bestemmelse af blodkarets følsomhed overfor prostacyclin. Epoprostenol er et prostacyclin lignende stof.

Noradrenalin ($2-8 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ armmasse} \cdot \text{min}^{-1}$), til bestemmelse af blodkarrets følsomhed over for noradrenalin. Noradrenalin er frigives normalvis fra nerveender, som del af blodtryksregulering, via øget sympatikus aktivitet. Noradrenalin infusionen efterfølges af en systemisk blokade af de adrenergebetareceptor med kontinuerlig infusion af propranolol. Her indgives bolus ($0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ armmasse}$) efterfulgt af kontinuerlig infusion af ($0.004 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ armmasse}$) for at bibeholde beta-blokaden, mens Noradrenalin infusionen herefter gentages. Således at vi kan teste det beta-adrenerge respons til Noradrenalin.

Hver infusion af de farmakologiske stoffer vil være adskilt af en 15 minutters pause.

Herefter måles total hæmoglobin (røde blodcelle) masse til bestemmelse af din totale blodvolumen. Vi måler din totale hæmoglobin masse ved at tage en blodprøve før og efter at du har genåndet en lille mængde af kulilte (CO) opblandet med 100% ilt. Dette gøres ved hjælp af et automatiseret CO-genåndingssystem.

Tilvalgsdage:

Besøg 3: Funktionel muskel testdag (4 timer):

Du ankommer til laboratoriet på Institut for Ernæring og Idræt om morgenen og har afstået fra at indtage koffein og alkohol samt at have dyrket fysisk aktivitet 24h før ankomst og gennemfører et testbatteri, som har til formål at undersøge dit muskelfunktions niveau.

Testbatteriet inkluderer følgende: 1) test af underkøbenes isometriske og dynamiske muskelstyrke, 2) test af vertikal hoppehøjde, 3) test af underarmens gribestyrke, 4) Test af kroppens reaktionsevne.

Besøg 3: Evaluering af blodkarfunktionen i hjertet (4 timer)

Du ankommer til laboratoriet på hjertemedicinsk afdeling på Rigshospitalet og har afstået fra at indtage koffein og alkohol samt at have dyrket fysisk aktivitet 24h før ankomst

Herefter foretager vi en CT-scanning af dit hjerte i hvile. En CT-scanning muliggør via røntgen detaljerede billeder af hjertet og hjertets funktion. Denne del af studiet vil blive udført sammen med afdelingsleder, overlæge, Jesper Linde.

Besøg 3: Evaluering af hjernens blodkar (4 timer)

Du ankommer om morgenen til laboratoriet på Danish Research Center for Magnetic Resonance (DRCMR) på Hvidovre Hospital, og har afstået fra at indtage koffein og alkohol samt at dyrke fysisk aktivitet 24 timer før ankomst. Ved ankomst til laboratoriet, vil du skulle ligge i hvile på en briks, før forsøget begynder. Herefter får du målt dit arterielle blodtryk med en automatisk blodtryk måler (rundt om overarmen) hvorefter fMRI scanningen i hvile kan begynde. FMRI-scanningen tager ca. 11 min, og efter endt scanning får du 10 min pause, fortsat liggende i hvile, førend fMRI scanningen gentages dog denne gang mens du skal udføre nogle mentale tests. Denne del af studiet vil blive udført sammen med professor Carl-Johan Boraxbekk.

Analyser af biologiske prøver

Undervejs i forsøgsgdagene vil vi som nævnt udtage blodprøver, urin prøver samt en muskelbiopsi. Disse bruges for at kunne understøtte de mere funktionelle mål med mere mekanistiske mål.

I blodet måler vi bl.a. hormonniveauer, koagulationsfaktorer, evnen til at danne blodpropper, samt blodsukker og kolesterol niveauer. Ydermere identificeres genetisk materiale i form af micro-RNA (små molekyler, som måske vil kunne bruges som markører for hjerte-kar sundheden).

I urinen måler vi protein niveauer som har betydning for nyrefunktionen og hjerte-karfunktionen i relation til østrogen. Herunder vil vi også forsøge at identificere de samme markører i micro-RNA som vi finder i blod.

En del af muskelprøven fryses til analyse af musklens sammensætning (immunhistokemisk). Mens den resterende del analyseres for indhold af specifikke proteiner og genetisk materiale (micro-RNA) af betydning for muskelfunktion og vaskulær sundhed, i relation til østrogen og fysisk aktivitet.

Analyser af micro-RNA er specifik for udvalgte signalmekanismer og der vil ikke ske en kortlægning af den fulde arvemasse i dette forsøg.

Risici, bivirkninger og ubehag ved forsøget

Proceduren for følgende undersøgelser er ikke forbundet med stort ubehag eller alvorlige bivirkninger.

Derudover vil der altid være en læge til rådighed under forsøgsgdagene.

Præstationstest

I forsøget vil du gennemgå en konditionstest til udmattelse, for at bestemme maksimal iltoptagelse. Denne procedure er ikke invasiv og uden kendte ubehag (foruden at skulle have en iltoptagelsesmaske på). Derudover vil du skulle udføre andre forskellige præstationstest, som maksimal fedtforbrænding, håndgrebsstyrke og maksimal hoppehøjde, som ikke er kendetegnet ved nogen bivirkninger eller ubehag. Der må dog påregnes ubehag som forventes ved udmattende arbejde.

Ultralydsscanning

På besøgsdag 2 bruger vi ultralyds doppler til at undersøge dit hjerte (ekkokardiografi), din halsarterie samt til at måle blodgennemstrømningen i armen. Alle tre scanninger foregår ved at du ligger i en seng og forholder dig i ro, således at den forsøgsansvarlige kan manøvrere ultralydsproben hen over scanningsområdet. Denne

metode er helt ufarlig og non-invasiv (det er lig den scanning man bruger til gravide). Ingen forventelige gener eller risici.

DXA-scanning

En Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) scanning bruges, til at bestemme sammensætningen af forskellige vævstyper, fx muskelvæv, fedtvæv og knoglevæv. Scanningen foregår, ved at du ligger på et åbent lege, hvor en scanningsarm kan bevæge sig hen over kroppen. Selve målingen sker ved, at der udsendes svage røntgenstråler. Ved en helkrops DXA-scanning, som der udføres i dette forsøg, udsendes der 0,0006 mSv. Dette anses, for at være en meget lille strålingsdosis, og som i "Retningslinjer om ioniserende stråling i biomedicinsk forsøg" er klassificeret som kategori 1 (effektive doser under 0,1 mSv til voksne). I denne kategori er risikoen for stokastisk skade ved stråling af normale forsøgspersoner i størrelsesordenen 1:1000000, eller mindre. Denne risiko, må anses for at være ubetydelig, hvorfor der ingen forventelige gener er i forbindelse med udførelsen af en DXA-scanning.

Blodprøve

Blodprøver indsamles enten ved hjælp af indlæggelse af et venflon (lille plastikslange) eller en steril engangsnål i en overfladisk underarmsvene eller ved anlæggelsen af katetre i større arterie og venen i armen (brachial). Denne procedure kan være forbundet med let smerte, når nålen trænger gennem huden, og blå mærker kan forekomme omkring indstikssted. De blå mærke vil blive minimeret med anvendelsen af tryk på stedet i mindst 3 min.

I følgende forsøg vil du skulle donere ca. 15 ml blod til helbredsundersøgelsen, ca. 25 ml blod på forsøgsdag 1 og <250 ml blod på forsøgsdag 2, hvilket ikke udgør nogen risiko (en normal bloddonation er 450 ml blod). Du vil skulle donere blod ved hver forsøgsrunde, altså henholdsvis lige før du går i overgangsalderen, 12 mdr., 36 mdr., 5 år, 10 år og 20 år efter overgangsalderen. Dette bliver altså i alt 1740 ml blod over ca. 20 år, såfremt du vælger at deltage i alle forsøgsrunderne.

Hvis du er bekymret over at få indsamlet blod, skal du fortælle blodprøvetageren det, og vedkommende vil bestræbe sig på at gøre proceduren så behagelig for dig som muligt.

Urinprøve

Du vil skulle afgive en midt-stråle urinprøve på forsøgsdag 1, af ca. 30 ml. Denne vil du skulle afgive ved hver forsøgsrunde altså henholdsvis lige før du går i overgangsalderen, 12 mdr., 36 mdr., 5 år, 10 år og 20 år efter

overgangsalderen. Dette bliver altså i alt 180 ml urin over ca. 20 år, såfremt du vælger at deltage i alle forsøgsrunderne. Der er ingen gener eller ubehag forbundet med afgivelse af urinprøve.

Anlæggelse af katetre samt indgivelse af farmakologiske stoffer

Anlæggelse af katetre (et lille blødt plastikrør) i armen (arterie brachialis og vena brachialis) foregår, efter at området for selve indgrebet er blevet rensset og desinficeret, og huden og underhuden er blevet lokalbedøvet med Lidokain. Disse katetre bruges til at udtage blodprøver fra, måle blodtryk, samt til at indgive farmakologiske stoffer i til bestemmelse af blodkarrenes funktion. Selve anlæggelsen udføres af en læge, der har stor rutine med netop denne type indgreb. Desuden har hele den forsøgsansvarlige gruppe mange års erfaring med metoden og den eksperimentelle procedure. Der kan ved fjernelse af katetre opstå en mindre blodansamling i underhuden, der i dagene efter kan give et blåt mærke og ømhed. Denne bivirkning er dog ufarlig, og vil forsvinde af sig selv i løbet af nogle dage. Intens fysisk aktivitet, eller tunge løft, frarådes resten af dagen, men kan udføres som vanligt dagen efter.

For at bestemme blodkarrenes funktion indgives farmakologiske stoffer; Acetylkolin, Epoprostenol og Noradrenalin, samt Noradrenalin sammen med betablokker Propranolol. Acetylkolin og Epoprostenol øger blodgennemstrømningen, ved at udvide blodkarrene. Den øgede blodtilførsel kan hos nogle fornemmes som en ekstra tyngde eller varme i armen, men er helt ufarligt. Noradrenalin sænker blodgennemstrømningen, ved at få blodkarrene til at trække sig sammen. Dette bevirker, at blodtrykket kan stige kortvarigt, samt at der i armen kan opstå gåsehud, men det er helt ufarligt. Noradrenalin infusion gentages herefter sammen med en infusion af betablokkeren Propranolol, Propranolol blokerer de beta-adrenerge receptorer. Dette kan bevirke at hjertefrekvensen falder en smule, men stoffet indgives i en meget lille dosis, så virkningen vil føles minimal. Hvert stof indgives kortvarigt (ca. 6 minutter), og virkningen aftager umiddelbart efter, da stofferne hurtigt fjernes fra kroppen.

Flow-medieret vasodilation

Karfunktionen måles non-invasivt via den såkaldte flow-medieret vasodilation (FMD). Denne metode undersøger ændringen i blodgennemstrømningen til armen før og efter afklemning (okklusion) af blodgennemstrømningen til underarmen i 5 min. Blodet afklemmes ved brug af en trykmanchet (lig den der bruges til at måle automatiseret blodtryk). Metoden er helt ufarlig, da den beror sig på målinger ved ultralyds doppler, der kan dog være en smule ubehag forbundet med det tryk der skabes under de 5 minutters afklemning, hvor en lidt summende/sovende fornemmelse kan opstå i fingrene.

Bestemmelse af total blodvolumen

Målingen af total hæmoglobin masse ved genånding af kulilte kan give en let irritation i halsen da gassen er tør. Samtidig kan det føles, som om det prikker på tungen. Kulilte kan være livstruende ved ukontrolleret indånding. Den mængde, der indåndes ved denne måling, giver en kuliltebinding på 5-15%, hvilket svarer til niveauet, der kan findes hos rygere. Efter 24 timer er der ingen spor af en evt. måling på den forudgående dag. Der er ingen kendt risiko forbundet med indånding af en lille kuliltemængde. Kulilteindåndings metoden erstatter tidligere metoder som benyttede radioaktive sporstoffer til blodvolumen målinger.

Udtagelse af muskelprøver

Ved udtagning af muskelprøver renses og desinficeres området for indgrebet (lårmusklen), før hud og muskelhinde lokalbedøves med Lidokain. Dernæst laves der et snit i huden af ca. 0,5 – 1 cm, og muskelprøven udtages herigennem ved brug af en Bergstrøm biopsinål. En muskelprøve vejer omkring 150 mg, og i dette studie udtages en muskelbiopsi ved hver forsøgsrunde på forsøgsdag 2, altså henholdsvis lige før du går i overgangsalderen, 12 mdr., 36 mdr., 5 år, 10 år og 20 år efter overgangsalderen. Dette bliver altså i alt 900 mg muskelvæv over ca. 20 år, såfremt du vælger at deltage i alle forsøgsrunderne.

Efter indgrebet lukkes snittet med Steri-Strips (plaster der lukker huden), og dækkes med vandfast plaster.

Der kan føles ubehag, og i enkelte tilfælde smerte, i det øjeblik muskelprøven udtages. Selve proceduren tager dog kun et par sekunder, og der kan udføres fysisk aktivitet umiddelbart efter, at muskelbiopsien er taget. Der kan være lokal ømhed, som minder om et blåt mærke eller et trælår i op til 4 – 5 dage efter indgrebet. Der er en teoretisk risiko for infektion i selve snittet, der laves i huden, hvilket dog forebygges og modvirkes, hvis de angivne instruktioner om behandling følges. Der kan ved indgrebet blive beskadiget en sensorisk nerve lokalt, hvilket vil medføre, at et område på låret kan blive følelsesløst i op til et år efter, og i meget sjældne tilfælde kan en lokal motorisk nerve beskadiges. I så fald kan evnen til at aktivere en lille del af musklen mistes, men totalt set vil muskelfunktionen være upåvirket. Proceduren for udtagelse af muskelprøver er rutine på instituttet, og er forløbet uden komplikationer i mere end 25 år.

fMRI scanning af hjernen

En fMRI, er en funktionel MR-scanning, hvilket betyder at du skal løse kognitive/mentale opgaver mens vi scanner blodgennemstrømningen i din hjerne. Selve MR-scanningen er non-invasiv og menes efter 30 års erfaring at være fuldstændig ufarligt, da den ikke anvender røntgen eller radioaktiv stråling. MR-scanning

som står for magnetisk resonans, beror sig på at visse atomkerner er magnetiske og opfører sig som små kompasnåle, som vil ensrettes når kroppen / hjernen placeres i scannerens magnetfelt. Under scanningen udsendes samtidig uskadelige radiobølger, som får kompasnålene til vibrere, hvilket ikke kan mærkes, men det kan opfanges af scanneren og danne billeder.

Dog kan visse metalliske genstande som er magnetiske være farlige at have med en til MR-scanneren, hvorfor vi forud for undersøgelsen vil udspørge dig nøje om eventuelle metalimplantater (eks. Pacemaker, kunstige hjerteklapper, hofte implantater, øre implantater (cochlear), metalsplinter (eks. Skruer fra operationer), nylig operation, eller metal ringe du ikke kan fjerne. Desuden vil der være en række genstande som du ikke må have med ind til undersøgelsen. Hårspænder, Ure, Brillen, Piercinger, smykker, høreapparater, kontaktlinser, tøj der indeholder metal, kreditkort.

Under selve scanningen skal man ligge helt stille inde i et rør og det kan for nogle give et ubehag i forhold til følelse af klaustrofobi. Ydermere udsender scanneren en række høje bankelyde, som varierer i styrke og frekvens, der udleveres ørepropper, men lyden kan alligevel give ubehag hos nogen. Som udgangspunkt anbefaler vi ikke at deltage i fMRI undersøgelsen, hvis man lider af klaustrofobi.

CT-scanning af hjertet

CT-scanningen er non-invasiv, og der ikke forventet ubehag ved selve undersøgelsen. Scanningen beror sig på røntgenstråler, og man udsættes for stråling på 0,3-0,5mSv, hvilket svarer til en returrejse med fly over Atlanten.

”Retningslinjer om ioniserende stråling i biomedicinsk forsøg” er klassificeret som kategori 2 (effektive doser under 0,1 mSv til voksne). I denne kategori er risikoen for stokastisk (tilfældig) skade ved stråling af normale forsøgspersoner i størrelsesordenen 1:1000000, eller mindre

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender, om end alle procedure i nærværende forsøg har været brugt i en lang årrække af den ansvarlige forskningsgruppe. Vi beder dig derfor om at fortælle, hvis du oplever problemer med dit helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt dig om, vil du naturligvis blive orienteret med det samme, og du vil skulle tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget.

Biologisk materiale

Dine biologiske prøver: blodprøver (290 ml), muskelvæv (150mg) og urinprøve (30 ml) pr forsøgsrunde, henholdsvis lige før overgangsalderen, 12 mdr., 36 mdr., 5 år, 10 år og 20 år efter, vil enten blive analyseret lige efter udtagelsen, dette gælder for blod, hvor det udelukkende vil være isoleret plasma eller blodplader (ca. 130 ml plasma og blodplader) der bliver opbevaret sammen med muskelvæv og urinprøve i en **forskningsbiobank** på Institut for Idræt og Ernæring ved -80 C°. Over alle 6 forsøgsrunder altså over en periode på ca. 20 år, vil det altså akkumulere sig til at være ca. 800 ml plasma og blodplader, 900 mg muskelvæv og 180 ml urin. Prøverne vil blive opbevaret i kodede beholdere, og vil dermed kun kunne tilgås af personel med kodenøglen tildelt af den forsøgsansvarlige. Det indsamlede biologiske materiale vil blive gemt indtil alle relevante analyser er gennemført, hvilket forventes at være ultimo 2045, dog højst 4 år efter endt studie, hvorefter det resterende biologiske materiale vil blive destrueret medmindre du vælger at donere det vores biobank. Da forsøget har et længerevarende longitudinelle design, forventes det at prøver vil blive kvalitetssikret og analyseret løbende. Altså vil biologisk materiale blive analyseret umiddelbart efter hver endt forsøgsrunde og eventuelle rester vil blive destrueret eller doneret til biobanken. Urin vil ikke blive doneret til biobank, men destrueret.

Forskningsbiobanken er registreret centralt på Københavns Universitet, og der føres lovpligtige fortegnelser over dataansvarlig/databehandlere og deres behandling af de personoplysninger og det biologiske materiale der indgår i forsøget.

En biobank er biologisk materiale der gemmes til kommende beslægtet forskning. Eventuelt overskydende biologiske materialer (bestående af blodplader og plasma, max 400 ml og rester af muskelvæv max. 300 mg) overføres til en biobank på NEXS ved -80°C, hvis du separat giver samtykke til det. I biobanken opbevares prøverne maksimalt 15 år efter forsøgets afslutning (år 2045). Prøver i NEXS-biobanken kan kun anvendes til nye forskningsprojekter efter at nye forsøg er godkendt af De Videnskabetiske Komitéer, medmindre prøverne er blevet fuldstændig anonymiseret.

Biobanken er registreret centralt på Københavns Universitet, og der føres lovpligtige fortegnelser over dataansvarlig/databehandlere og deres behandling af de personoplysninger og det biologiske materiale der indgår i forsøget. Du har fået udleveret en separat samtykkeerklæring om donation af biologisk materiale til biobanken, hvor du separat skal tilkendegive dette. Donationen er helt frivillig og har ikke betydning for din deltagelse i dette forsøg.

Du kan altid henvende dig til Institutttet og bede om at få dine prøver i biobanken destrueret. Efter anonymisering som vil ske 4 år efter endt studie, kan ønsket dog ikke længere imødekommes, da vi ikke er i stand til at identificere dine prøver.

Hvis du vælger at stoppe din deltagelse under forsøget inden det er afsluttet, kan de data som vi har opsamlet, stadig indgå i den samlede dataanalyse, hvis det er nødvendigt for forsøgets kvalitet. De data vi allerede har fra dig vil altså kun forsat blive behandlet, hvis det er sagligt og vigtigt for forsøget.

Biologisk materiale vil ikke blive udsendt til andre lande.

Nytte ved studie

Du vil bidrage til, at der kan skabes helt ny viden omkring hvordan overgangsalderen påvirker blodkar i henholdsvis kredsløbet, hjertet og hjernen, som på sigt kan lede til bedre behandlingsmuligheder samt anbefalinger for kvinder både før under og efter overgangsalderen. Dette er af stor værdi da overgangsalderen er en fase, der vil ramme alle kvinder, samtidig med at det er et område, som vi endnu ikke ved tilstrækkeligt om.

Personligt for dig, vil du få en dybdegående viden omkring din generelle helbredstilstand, hen over en vigtig transition og årrække. Herunder din blodprofil (kolesterol, blodsukker mm), din kropskomposition samt konditionstilstand. Foruden højt specialiserede scanninger af både blodkar, hjerte og hjerne.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Du vil ikke kunne deltage i forsøget, hvis du ikke opfylder inklusionskriterierne eller har indopererede metalgenstande i forhold til fMRI scanningen. Samtidig vil vi afbryde forsøgene, hvis du undervejs i nogle af forsøgsdagene oplever ubehag eller svimmelhed.

Derudover har du altid rettigheden til selv at afbryde den deltagelse i forsøget, og trække dine samtykker tilbage fremadrettet.

Oplysninger om økonomiske forhold

Som forsøgsdeltager får du indgribende viden i din sundhedstilstand, og får data med hjem om din kropssammensætning, blodprofil, kondition og blodkarfunktion. Samt mulighed for at blive enten CT-scannet eller fMRI scannet. Som en lille kompensation for din tid får du et honorar på 500DKK, for hver forsøgsrunde i alt 3000DKK over 20 år som er skattepligtig B-indkomst.

Forsøgsansvarlig Lasse Gliemann, Lektor og adjunkt Maria Hybholdt, har taget initiativ til studiet. Studiet støttes af Sygeforsikring Danmark, som har støttet med 5 millioner DKK. Der gives ikke vederlag til læger eller forskningsrelateret personale, som dermed ikke har nogen økonomiske interesser i studiet.

Adgang til forsøgsresultater

Du vil få adgang til dine egne personlige resultater af forsøget, helbredsdata, kondition mm., samt få gennemgået forsøgets samlede resultater uden identificering af enkeltpersoner ved vidensdelings arrangementer.

Forsøgets resultater vil uanset om de er positive, negative eller ikke til at konkludere noget ud fra, blive offentliggjort et stykke tid efter forsøgets afslutning, dette kan være i form af en publikation eller et resumé af forsøgsresultaterne på internettet f.eks. www.clinicaltrials.gov eller studiets egen hjemmeside <https://nexs.ku.dk/forskning/august-krogh-sektionen-for-humanfysiologi/forskningsgrupper/kredsloeb/yh-projekter/kiso/>

Offentliggjorte resultater indeholder ikke nogen oplysninger, som kan identificere dig.

Samtidig med at du samtykker til deltagelse i forsøget, accepterer du at dine data behandles i det omfang det er nødvendigt for udførelsen af forsøget.

Da vi er et universitet, kan studerende som et led i deres uddannelse være med til at indsamle data på forsøget. Dine data kan blive videregivet til de studerende under et forsøgs-ID til brug i deres opgaver og rapporter. I disse opgaver og rapporter vil dog aldrig indgå resultater eller oplysninger, som kan identificere dig.

De tidsskrifter hvor vi forsøger at publicere forsøgets resultater kan få udleveret dine data således at deres eksperter kan kontrollere rigtigheden af data ved at tjekke at der er overensstemmelse mellem forsøgspersonernes data og de resultater der er sendt til dem.

Dine data vil efter forsøget kunne blive delt i offentlige tilgængelige databaser, men aldrig sammen med oplysninger, som kan identificere dig. Efter at data er uploadet i en database kan den forsøgsansvarlige ikke længere sikre hvordan data anvendes eller sikre at data bliver slettet hos alle dem der eventuelt har gjort brug af dem.

Har du spørgsmål til, hvordan vi behandler dine personoplysninger, kan du kontakte vores databeskyttelsesrådgiver DPO@adm.ku.dk

Vi håber, at du med denne information har fået et tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt".

Hvis du vil vide mere om forskningsprojektet, er du meget velkommen til at kontakte

Lasse Gliemann,

Lektor

Universitetsparken 13, 2.sal kontor 233

TLF: 26 74 66 24

gliemann@nexs.ku.dk

Med venlig hilsen

Andrea Tamariz-Elleemann

PhD studerende

Universitetsparken 13, 2.sal kontor 201C

TLF: 28 57 68 96

aste@nexs.ku.dk

Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

Som deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal du vide at:

- Din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen
- Du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have
- Du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen
- Du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen
- Oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt
- Opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- Der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre
- Der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Hvis der under forsøget skulle opstå en skade kan du henvende dig til Patienterstatningen, se nærmere på www.patienterstatningen.dk.

Dette tillæg er udarbejdet af det videnskabetiske komitéssystem og kan vedhæftes den skriftlige information om det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt. Spørgsmål til et konkret projekt skal rettes til projektets forsøgsansvarlige. Generelle spørgsmål til forsøgspersoners rettigheder kan rettes til den komité, som har godkendt projektet.

De Videnskabetiske Komiteer for Region
Hovedstaden (6 komiteer)
Tlf. 38 66 63 95
E-mail: vek@regionh.dk
Hjemmeside: www.regionh.dk/vek

Den Videnskabetiske Komité for Region
Sjælland
Tlf. 24 52 59 52 / 57 87 52 44
E-mail: RH-komite@regionsjaelland.dk
Hjemmeside: www.regionsjaelland.dk/videnskabetisk-komite

De Videnskabetiske Komiteer for Region
Syddanmark (2 komiteer)
Tlf. 20 59 89 30 / 29 20 22 51 /
29 20 22 52 / 29 20 12 03
E-mail: komite@rsyd.dk
Hjemmeside: www.regionsyddanmark.dk/komite

De Videnskabetiske Komiteer for Region
Midtjylland (2 komiteer)
Tlf. 78 41 01 81 / 78 41 01 82 /
78 41 01 83
E-mail: komite@rm.dk
Hjemmeside: www.komite.rm.dk

Den Videnskabetiske Komité for Region
Nordjylland
Tlf. 97 64 84 40
E-mail: vek@rn.dk
Hjemmeside: www.vek.rn.dk

Den Nationale Videnskabetiske Komité
Tlf.: +45 72 26 93 70
E-mail: dketik@dketik.dk
Hjemmeside: www.dnvk.dk